

Összefoglalás

A humán galektin-1 az N-acetilaktózin kötő lektinek csoportjába tartozik. Szénhidrátkötő doménjén (carbohydrate recognition domain, CRD) keresztül specifikusan kapcsolódik a különböző glikokonjugátumokhoz. A CRD szakasz nagyfokú homológiát mutat a galektin családba tartozó lektinek között. A galektin-1 expresszióját sokféle szövetben kimutatták. Az immun rendszer sejtjei, mint például az aktivált T limfociták és a makrofágok, az immunreakciók helyén nagy mennyiségben expresszálják, így a galektin-1 erős immunmoduláló hatása érvényesülhet. Gyulladáscsökkentő és az autoimmun folyamatokat gátló hatása nagy mértékben köszönhető annak, hogy az aktivált T limfociták apoptózisát okozza. A szénhidrát felismerő domén apoptózis indukcióban betöltött szerepe régóta a vizsgálatok tárgya.

A de novo expresszált intracelluláris galektin-1 szerepe különböző sejt funkciókra, beleértve az aktivált T-limfociták által a különböző apoptotikus szignálokra adott válasz érzékenységét azonban kvéssé vizsgált kérdés.

Célul tűztük ki a következő problémák vizsgálatát:

1. Még nem eldöntött, hogy szükséges-e a szénhidrátkötő domén az apoptózis indukcióhoz.

Ennek legfőbb oka, hogy a szénhidrátkötésre képtelen mutáns formák laktozil-agaróz oszlopon történő tisztítása nem lehetséges. Ezért:

A, Olyan rendszer beállítását tűztük ki célul, amely lehetővé teszi a szénhidrát nem-kötő mutáns formák tisztítását.

B, Vizsgálni kívántuk, hogy a “cukor-nemkötő” - mutánsként karakterizált formák indukálnak-e apoptózist T-limfocitákon.

C, Meg akartuk határozni, hogy azok az aminosavak, amelyek közvetlenül kapcsolódnak a szénhidráthoz, befolyásolják-e a galektin-1 által indukált apoptózist.

2. A sejtek által expresszált intracelluláris galektin-1 funkciójának megértéséhez a következő kérdésekre kerestük a választ:

A, Hogyan szabályozza a de novo expresszált galektin-1 a T sejtek funkcióit.

B, Mi a galektin-1 lektin (szénhidrát kötő) funkciójának intracelluláris szerepe.

A munka során elért eredmények a következők:

1. A galektin-1 gén E71Q és az R73H mutációi csökkent laktózkötő képességet eredményeztek, míg az R48H mutáció a laktóz kötés teljes hiányát okozta. Egyik mutáns sem kötődött a sejt felszíni cukorkonjugátumokhoz.
2. A két csökkent laktóz kötést mutató mutáns (71 és a 73) apoptózist indukált Jurkat sejteken, míg a “null-mutáns” 48-as forma nem.
3. A galektin-1 intracelluláris jelenléte csökkent sejtproliferációt, megnövekedett TCR expressziót, TCR vagy Ca^{2+} ionofór által kiváltott, a kontrollhoz képest megnövekedett mértékű Ca^{2+} választ, mitokondrium aktivitás növekedést és az extracelluláris galektin-1 kezelésre adott megnövekedett apoptotikus választ okozott.

A vizsgálatokból levonható következtetések:

1. A szénhidrát nem kötő mutánsok vizsgálatából kiderült, hogy a szénhidrátkötőképesség csak részben szükséges a galektin-1 általi apoptózis indukcióhoz T sejteken.
2. A galektin-1 intracelluláris expressziója megnövekedett sejtfelszíni TCR expressziót, megnövekedett TCR ill. ionofór által stimulált Ca^{2+} választ, megnövekedett mitokondriális aktivitást, valamint az extracelluláris galektin-1 által indukált apoptózissal szembeni megnövekedett érzékenységet eredményez.